

定型発達児者における RELN variant rs362691 (p.Leu997Val) が大脳皮質へ与える影響お よび認知指標 Systemizing mechanism、 Empathizing mechanism と関連する神経基盤の解明

著者	佐藤 寛記
号	88
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3889号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00126355

氏 名	さとう ひろき 佐藤 寛記
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 31 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	定型発達児者における <i>RELN</i> variant rs362691(p.Leu997Val) が大脳皮質へ与える影響および認知指標 Systemizing mechanism、Empathizing mechanism と関連する神経基盤の解明
論文審査委員	主査 教授 呉 繁夫 教授 瀧 靖之 教授 杉浦 元亮 教授 川目 裕

論文内容要旨

自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder : ASD) はコミュニケーション能力の障害と反復的・常同的行動やこだわり、限局的興味を主症状とする神経発達症である。ASD 発症の原因に遺伝的要因の関与が指摘されていたが、関連する遺伝子も複数指摘されており発症機序については解明が進まなかった。

近年遺伝子解析が盛んに行われるようになり、*RELN* 遺伝子が定型発達の親から ASD 児に伝わっている確率が高く、ASD 発症に関わるとの仮説が提示された。その後 *RELN* のバリエーション rs362691 (p.Leu997Val) Leu アレルが ASD の感受性遺伝子として報告された。*RELN* は大脳皮質の層構造の形成を担う遺伝子として知られている。その機能不全は皮質層構造の未発達に関係して皮質の病的肥厚を引き起こす。

しかし *RELN* 遺伝子が ASD を表現する脳基盤に対してどのような影響を及ぼすか分かっていない。本研究は、この疑問に答えるため、*RELN* 遺伝子が ASD 関連脳領域の皮質形態に与える影響を検討し、その皮質変化が ASD 特性と関連しているかを検討する。遺伝子-脳基盤-行動特性の連結性を明らかにすることによって、*RELN* 遺伝子の ASD 発症の病態理解に貢献する。

RELN 遺伝子の効果を見るため、先行研究で報告されたバリエーション rs362691 (p.Leu997Val) Leu アレルに注目した。Leu アレルを持つ Val/Leu ヘテロ接合体群と Val/Val ホモ接合体群の皮質厚を比較した。

ASD 特性を評価するために SQ-C (Children's version of the Systemizing Quotient)、EQ-C (Children's version of the Empathy Quotient) を用いた。SQ-C は ASD のこだわりや常同行動、限局的な興味に関連する物事の法則性を理解しようとする特性 (systemizing mechanism 特性) の指標であり、EQ-C はコミュニケーション能力に重要な共感性に関連する特性 (empathizing mechanism 特性) の指標である。この二つの指標で行動特性を評価した。

SQ-C は前頭前皮質や上側頭溝皮質、EQ-C と島皮質などの前頭葉皮質や上側頭溝皮質、ASD と上側頭溝皮質、前頭前皮質などが関連していることが報告されている。この関心領域の皮質厚変化を計測した。

8-20 歳 (平均年齢 14.3 ± 3.0 歳) の定型発達児者 208 名の生活習慣や遺伝要因と脳形態の関連について検討することを目的として収集された既存データを用いて遺伝子解析と脳 MRI 画像解析を行った。脳 MRI 画像解析ソフトウェア FreeSurfer を用いて皮質厚に対する *RELN* rs362691 の genotype による効果と有意差を認めた部位の皮質厚と SQ-C、EQ-C との関係性に変化があるか検討した。また、SQ-C、EQ-C と皮質厚の関係に対する genotype の相互作用について全脳解

析でも検討した。

遺伝子解析の結果は Val/Leu ヘテロ接合体群が 36 名、Val/Val ホモ接合体群 172 名であった。脳 MRI 画像解析の結果、*RELN*rs362691 の genotype による効果として Val/Leu ヘテロ接合体群において ASD と関連のある両側上側頭溝皮質を中心に皮質厚が肥厚していた。Val/Leu ヘテロ接合体群に特異的に同部位の皮質厚と SQ-C スコアの相関関係を認めた。一方、同部位の皮質厚と EQ-C スコアの相関関係は認めなかった。

その他の部位では、Val/Leu ヘテロ接合体群の皮質肥厚は認めなかったが、systemizing 特性と関連する前頭葉皮質、側頭葉皮質で SQ-C スコアと皮質厚の正の相関が大きかった。EQ-C との相関を認めた部位は無かった。

Val/Leu 群では *RELN* 機能低下から滑脳症と同じように皮質発達が未成熟となり皮質厚が肥厚したと考えられる。上側頭溝に局限して皮質厚変化を認めた理由としては、*RELN* が関連する滑脳症では側頭葉と前頭葉で皮質厚肥厚の程度が強いことが報告されており *RELN* は側頭葉と前頭葉により限局的に作用する可能性がある。その理由は明らかとなっていないが側頭葉や前頭葉は他の脳領域よりも遅れて成熟する領域であるため *RELN* の影響をより受けやすかった可能性が考えられる。また、今回着目したバリエーションとは異なるが *RELN* rs2711870 と rs2249372 が systemizing 特性と関連している課題成績に関連があったという報告がある。これは *RELN* が systemizing 特性と関連していることを示唆する結果であり、*RELN*rs362691 の Val/Leu ヘテロ接合体群において systemizing 特性と関連する前頭葉皮質、側頭葉皮質で SQ-C スコアと皮質厚に相関を認めたと考えられる。

RELN は ASD 関連領域の脳皮質発達において二つの効果を持つことが明らかになった。第一に上側頭溝肥厚を肥厚させ、上側頭溝皮質の肥厚は ASD の systemizing 特性と関係すること。第二にその他の ASD 関連領域では病的肥厚は起こらないが、皮質厚と ASD 特性の systemizing 特性との関係を修飾することが明らかになった。

本研究によって *RELN* が ASD に関連する脳領域の皮質厚に影響し、*RELN* による脳形態変化が ASD 特性と関連していることを明らかにした。それにより *RELN* による ASD 発症に関連する脳基盤の可能性を明らかにすることができた。

審査結果の要旨

博士論文題目 定型発達児者における *RELN* variant rs362691 (p.Leu997Val) が大脳皮質へ与える影響および認知指標 Systemizing mechanism、Empathizing mechanism と関連する神経基盤の解明

所属専攻・分野名 医科学専攻・小児病態学分野

学籍番号 B5MD5059 氏名 佐藤 寛記

自閉スペクトラム症（Autism Spectrum Disorder：ASD）はコミュニケーション能力の障害と反復的・常同的行動や限局的興味を主症状とする有病率約 1-3% の神経発達症である。ASD 児者と定型発達児者の間にはっきりとした境界線がある訳ではなくその特性は連続していると考えられている。

ASD の症状について理解するために systemizing mechanism と empathizing mechanism というふたつの認知的な枠組みが提唱された。systemizing mechanism はシステムの働きを規定する基本的な法則性を理解・構築しようとする認知的枠組みであり、ASD のこだわりや常同行動、限局的な興味は systemizing mechanism が過剰なための症状であると説明されている。empathizing mechanism は、他者の行動を予測するため、感情や思考などといった心の状態を特定し、適切な感情で反応しようとする認知的枠組みであり、ASD の共感性、社会性の低さは empathizing mechanism の弱さがあるためとされる。この systemizing mechanism と empathizing mechanism の働きの強さを評価する質問紙として Systemizing Quotient (SQ) と、Empathy Quotient (EQ) があり、ASD 児者では定型発達児者と比べて SQ が高く、EQ が低いことが知られている。また、保護者回答形式である小児用の SQ (SQ-C)、EQ (EQ-C) も作成されている。

ASD の病因は脳の器質的障害と考えられているが、その原因は遺伝的要因や環境要因が関係している。遺伝的要因の中で *RELN* という神経細胞の遊走やシナプスの維持に関与する遺伝子が感受性遺伝子として注目されている。*RELN* のバリエント rs362691 (p.Leu997Val) Leu アレルが感受性遺伝子として報告されている。これまでの ASD に関する脳画像研究から、ASD と関係のある脳領域として前頭葉眼窩皮質、前部帯状回、上側頭溝、下前頭回、後頭頭頂皮質などが報告されている。

RELN が ASD と関連があるとされる脳領域の脳形態に影響するか検討した報告はこれまでにない。そこで本研究では *RELN* rs362691 が ASD と関連があるとされる脳領域の皮質形態に影響を与えると仮説を立て、核磁気共鳴画像法（Magnetic resonance imaging: MRI）を用いて撮像された脳 MRI 画像について脳画像解析ソフトウェア FreeSurfer を用いて検討した。また、ASD と関連する認知指標である SQ-C、EQ-C との関係性を検討した。ASD 児者と定型発達児者との間には明確な境界がなく、その特性についても連続していることから本研究では定型発達児者を対象にした。8-20 歳（平均年齢 14.3±3.0 歳）の定型発達児者 208 名について検討を行った。

208 名の遺伝子解析結果については Val/Leu ヘテロ接合体 36 例、Val/Val ホモ接合体 172 例であった。画像解析結果として *RELN* rs362691 の Val/Leu ヘテロ接合体群において ASD と関連の深い両側上側頭溝皮質の皮質厚が肥厚していることを認めた（Monte Carlo stimulation corrected、 $P < 0.05$ ）。さらに genotype による SQ-C と皮質厚の相関に差がある部位について全脳解析で検索したところ、Val/Leu ヘテロ接合体群において ASD と関連のある下前頭回や眼窩前頭皮質、上側頭溝に有意差を認め（Monte Carlo stimulation corrected、 $P < 0.05$ ）、Val/Leu ヘテロ接合体群において SQ-C スコアが高いほどこれらの領域の皮質厚が肥厚していることが明らかになった。一方で EQ-C と皮質厚の相関に差がある部位について全脳解析で有意差を認める部位は認めなかった。

これらの結果から *RELN* は ASD と関係する脳領域である上側頭溝の皮質厚に影響し、ASD と関係する認知特性である SQ-C と EQ-C と関連する脳領域の皮質発達に影響を与えることが示唆された。本研究は *RELN* による脳形態への影響の解明と *RELN* と systemizing mechanism との関連、神経基盤の理解の一助となり得ると考えられる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。